

Rituximab en la ulceración corneal asociada a la artritis reumatoide

Rituximab in rheumatoid arthritis associated corneal ulceration

ROCHA CABRERA P¹, LOSADA CASTILLO MJ¹, RODRÍGUEZ LOZANO B³,
ARMAS RAMOS E², SERRANO GARCÍA MA¹, ABREU REYES JA¹

RESUMEN

Caso clínico: Varón de 58 años, con antecedentes personales de artritis reumatoide y queratouveítis herpética hipertensiva. Presenta úlcera corneal con infiltrados corneales estériles de lenta resolución, se le instaura bolos de rituximab permaneciendo estable sin enfermedad durante seis meses. Posteriormente se complica con un absceso corneal, constatándose tras instauración de nuevo ciclo de rituximab resolución ulcerativa y adelgazamiento corneal que obliga a recubrimiento con membrana amniótica.

Discusión: La ulceración corneal asociada a la artritis reumatoide obliga a realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo siendo su tratamiento en ocasiones muy complejo. Tras la instauración de rituximab se comprueba resolución corneal.

Palabras clave: Ulceración, corneal, asociada, artritis reumatoide, rituximab.

SUMMARY

Case Report: 58-year-old male patient with a medical history of rheumatoid arthritis and hypertensive herpetic keratouveitis. The patient presented corneal ulcer with sterile corneal infiltrates with slow resolution, once the treatment with rituximab bolus started, the patient remained stable for six months. However, after this period a corneal abscess appeared and, as a consequence, rituximab therapy was restored. After this therapeutic cycle, the ulcer was healed but significant thinning of the cornea happened and thus a coating with amniotic membrane was performed.

Discussion: Corneal ulceration associated with rheumatoid arthritis requires an exhaustive differential diagnosis, the treatment being very complex. The corneal resolution was achieved after the treatment with rituximab.

Keywords: Ulceration, corneal, associated, rheumatoid, arthritis, rituximab.

Hospital Universitario de Canarias. Oftalmología. Unidad Multidisciplinar de Uveítis. La Laguna. Tenerife. España.

¹ Ph. D, M.D. Servicio de Oftalmología.

² M.D. Servicio de Oftalmología.

³ Ph. D, M.D. Servicio de Reumatología.

Correspondencia:

Pedro Rocha Cabrera

C/. Santo Domingo n.º 26 2.º D

Santa Cruz de Tenerife

38003 Tenerife, España

procha975@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones patológicas oculares más frecuentes de la AR son la queratoconjuntivitis sicca, la episcleritis, la escleritis y la queratitis ulcerativa periférica (1,2). La queratitis ulcerativa periférica (PUK) se estima en torno al 1% (1).

La positividad a nivel sistémico de los anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (ACC), frecuentemente detectados en pacientes con AR, se asocia con la presencia, la duración, la agresividad y el curso de la patología ocular (1,2).

La ulceración corneal asociada a la artritis reumatoide (RACU) se podría deber a un desequilibrio local corneal entre los niveles de una colagenasa específica (MMP-1) y su inhibidor tisular (TIMP-1) (3).

La presencia de la RACU indica la existencia de una vasculitis activa local y sistémica, necesiándose un tratamiento más agresivo para evitar el incremento de la morbi-mortalidad (4,5).

El rituximab desarrollado inicialmente como terapia para el linfoma de células B, es un anticuerpo monoclonal quimérico murino humano, dirigido específicamente frente al antígeno de los linfocitos B CD20. Con posterioridad se demuestra su utilidad frente a enfermedades autoinmunes en las que están implicados los linfocitos B como la granulomatosis con poliangeítis (6).

Describimos el caso clínico de un paciente que presenta durante el curso de la AR una RACU de complejo manejo terapéutico.

CASO CLÍNICO

Varón de 59 años, diagnosticado en el 2008 por AR con positividad para el factor reumatoideo y ACC; recibe inicialmente tratamiento con metotrexato pero al evidenciar afectación pulmonar secundaria al uso del mismo, se suspende y se inicia tratamiento con ocrelizumab durante tres años más en el curso de un ensayo clínico. Tras la suspensión del ocrelizumab es remitido por disminución de agudeza visual (AV) izquierda. La AV en ojo derecho (OD) es de 1,0 y en ojo izquierdo (OI) de 0,6. En la biomicroscopía del OI se aprecia leucoma corneal paracentral y en OD normalidad. La tonometría y fundus-

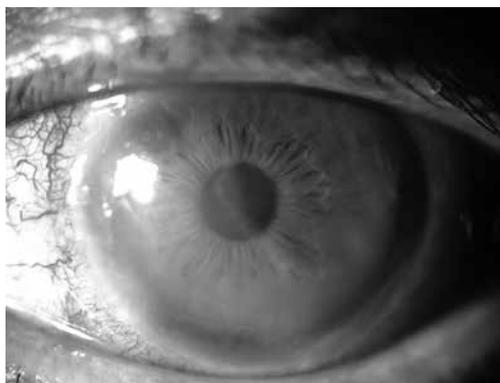


Fig. 1: Biomicroscopía ojo izquierdo: se observa úlcera corneal que afecta a región nasal y eje visual, hiperemia periciliar reactiva, no observándose actividad uveítica.

copia de ambos ojos es normal. Dos meses más tarde, realiza queratouveítis granulomatosa hipertensiva en OI de características herpéticas con resolución completa posterior tras tratamiento tópico y valaciclovir oral, dando lugar a un leucoma corneal paracentral mayor al previo. Se instaura profilaxis antivírica mantenida con Aciclovir 400 mg cada 12 horas permaneciendo estable. Once meses más tarde realiza úlcera corneal de lenta resolución en OI (fig. 1). Se pauta plasma rico en plaquetas cuatro veces al día, que se retira al no ser tolerado por el paciente y colirio de

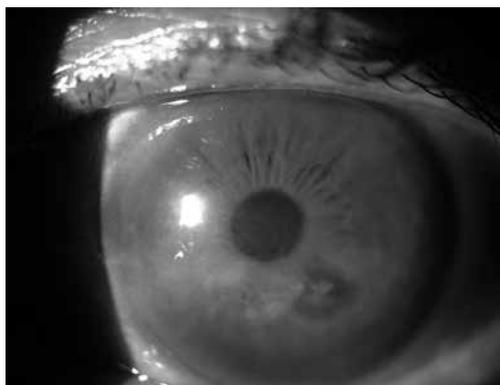


Fig. 2: Biomicroscopía de ojo izquierdo cuatro meses más tarde del debut de la úlcera corneal: no existe hiperemia, no actividad uveítica, mínima lesión que tiñe con fluoresceína señalada e infiltrados corneales estériles compatibles con la enfermedad sistémica presentada por el paciente.

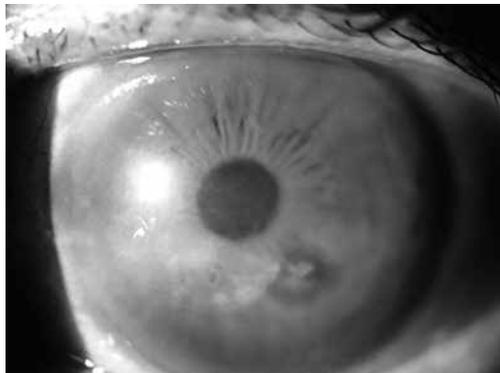


Fig. 3: Biomicroscopía de ojo izquierdo: se observan algunos infiltrados persistentes estériles, leucoma corneal residual, no hiperemia, resolución ulcerativa tras el tratamiento con rituximab.

suero autólogo 5 veces al día. Cuatro meses más tarde, aparecen infiltrados estériles corneales adyacentes a la úlcera (fig. 2), se le ins-

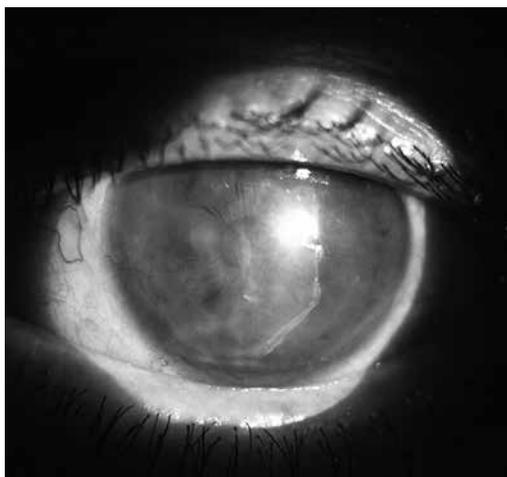
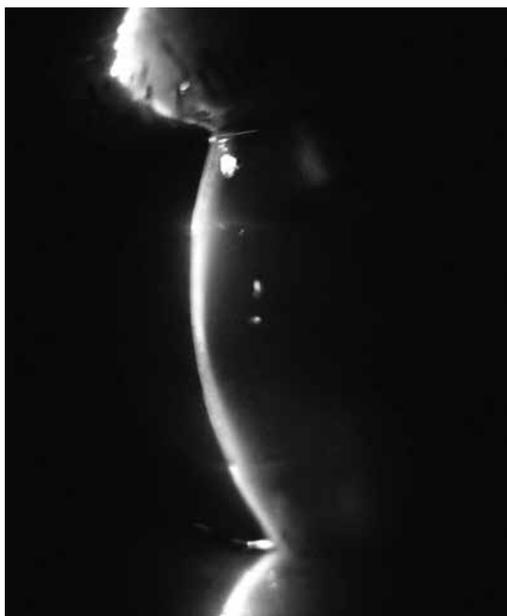
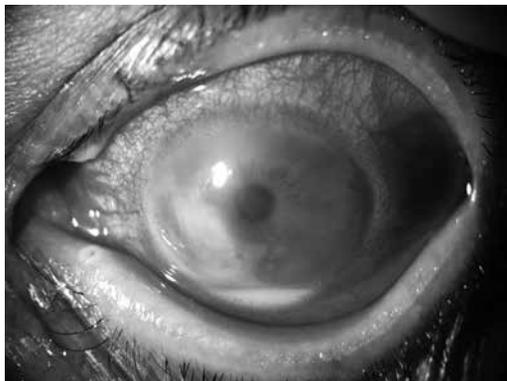


Fig. 4: a) Biomicroscopía de ojo izquierdo: se observa absceso corneal con hipopion secundario que se resuelve tras la instauración de antibióticos reforzados (tobramicina y vancomicina). b) Dejando tras de sí adelgazamiento corneal extremo que nos obliga al recubrimiento con membrana amniótica del defecto corneal. c) Imagen tras integración de la membrana amniótica y retirada de sutura corneal seis meses más tarde. Se observa estabilidad corneal tras la instauración nuevamente de rituximab.

taura una dosis de rituximab, percibiéndose al mes resolución completa ulcerativa (fig. 3). Cinco meses más tarde realiza absceso corneal con hipopion (fig. 4a), pautándose tratamiento con antibióticos reforzados (tobramicina y vancomicina), aumentando la dosis de prednisona vía oral e instaurando nuevo ciclo de rituximab con evidente resolución posterior al mes pero apreciándose adelgazamiento corneal residual (fig. 4b) que obliga a la realización de recubrimiento con membrana amniótica. En la actualidad presenta estabilidad corneal, AV en OD de 1,0 y en OI de 0,1, tratamiento con colirio de suero autólogo y ácido hialurónico 5 veces al día, dexpantenol en la noche y Aciclovir 400 mg cada 12 horas (fig. 4c).

DISCUSIÓN

En julio de 2006 y tras el fracaso de las terapias habituales, fue aprobado en Europa el rituximab por vía endovenosa para su uso en la AR severa (7). Su uso intravítreo sin embargo, se considera hoy parte de la investigación pero se dilucida prometedor, sobre todo en patologías tan serias como el linfoma intraocular (8). La inyección intraorbital de rituximab ha sido utilizada con éxito recientemente en patologías orbitarias inflamatorias, en las que están directamente involucrados los linfocitos B, observándose la desaparición completa de la enfermedad inflamatoria idiopática en tres casos tras la inyección de cuatro dosis mensuales y evitando así los efectos secundarios de su uso sistémico (9). También está descrito el uso de rituximab sistémico frente al uso de la megadosis de corticoides en la orbitopatía tiroidea, con resultado muy favorable para el primero (10).

Entre las opciones terapéuticas de la RACU están descritas la inmunosupresión, los corticoides sistémicos y el uso de anti-TNF como el infliximab (11). El paciente presentado, no mejora tras el uso de corticoides y metotrexato sistémico, incrementando la positividad de los ACC la agresividad de la enfermedad (12).

El rituximab está descrito como una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento de la PUK asociada a la AR refractaria incluso a otros tratamientos biológicos (13,14), sin embargo está descrito un caso de PUK bilateral

tras el tratamiento con rituximab sin haberse demostrado su causalidad (15).

En el caso presentado, la instauración del rituximab ha sido eficaz en el control de la enfermedad corneal y sistémica durante seis meses, siendo necesario no obstante, un nuevo ciclo para conseguir frenar la actividad.

BIBLIOGRAFÍA

- Pandian Vignesh AP, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clinical Ophthalmol* 2015; 9: 393-397.
- Itty S, Pulido JS, Bakri SJ, Baratz KH, Mattheson EL, Hodge DO. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide, Rheumatoid Factor, and Ocular Symptoms Typical of Rheumatoid Arthritis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008; 106: 75-81.
- Singh G, Salvador VB, Bagchi A, Tushabe R, Abrudescu A. Rheumatoid Arthritis-Associated Corneal Ulceration with Superimposed Infection by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Complicated Type of Corneal Melt. *Am J Case Rep*, 2014; 15: 523-525.
- Stylianides A, Jones M, Stewart R, Murphy C, Goodson N, Kaye S. Rheumatoid Arthritis-Associated Corneal Ulceration: Mortality and Graft Survival. *Ophthalmology*. 2013; 120(4).
- Squirrell DM, Winfield J, Amos RS. Peripheral ulcerative keratitis «corneal melt» and rheumatoid arthritis: a case series. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 1245-1248.
- Freidlin J, Wong I, Acharya N. Rituximab treatment for peripheral ulcerative keratitis associated with Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(10): 1414.
- Bagust A, Boland A, Hockenhull J, Fleeman N, Greenhalgh J, Dundar Y, et al. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Health Technology Assessment* 2009; 13: 2.
- Raja H, Snyder M, Johnston P, O'Neill B, Carballo J, Balsanek J. Effect of Intravitreal Methotrexate and Rituximab on Interleukin-10 Levels in Aqueous Humor of Treated Eyes with Vitreoretinal Lymphoma. *PLoS One* 2013; 8(6): 1932.
- Savino G, Battendieri R, Siniscalco A, Mandara E, Mulè A, Petrone G, et al. Intraorbital injection of Rituximab in idiopathic orbital inflammatory syndrome: case reports. *Rheumatol Int* 2015; 35: 183-188.
- Savino G, Mandara E, Gari M, Battendieri R, Corsello SM, Pontecorvi A. Intraorbital injection of rituximab versus high dose of systemic glucocorticoids in the treatment of thyroid-associated orbitopathy. *Endocrine* 2015; 48: 241-247.
- Thomas JW, Pflugfelder SC. Therapy of progressive rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration with infliximab. *Cornea*. 2005; 24: 742-744.
- Morgan-Warren PJ, Dulku S, Ravindran J, Smith G. Peripheral ulcerative keratitis as the presenting feature of systemic rheumatoid vasculitis without joint involvement. *Int Ophthalmol* 2014; 34: 933-935
- Albert M, Beltrán E, Martínez-Costa L. Rituximab en queratitis ulcerativa periférica asociada a artritis reumatoide. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86(4): 118-120.
- Kraus CL, Culican SM. Use of Biologic Agents in Ocular Manifestations of Rheumatic Disease. *Int J Rheumatol*. 2012; 2012: 203819.
- Goodisson L, Bourne JT, Maharajan SA. «A case of bilateral peripheral ulcerative keratitis following treatment with rituximab» *Rheumatology*. 2009; 49(3): 609-610.